

生长抑素与特利加压素对乙型肝炎肝硬化食管胃静脉曲张出血患者的止血效果及短期预后分析

王晶晶, 纪冬, 王春艳, 李忠斌, 陈国凤 (解放军总医院第五医学中心 肝硬化二中心, 北京 100039)

摘要: 目的 分析生长抑素与特利加压素对乙型肝炎肝硬化食管胃静脉曲张出血(esophagogastric variceal bleeding, EVB)患者的止血效果及对短期预后的影响。方法 采用回顾性队列研究, 通过电子病历系统收集2014年1月至2017年3月在解放军总医院第五医学中心诊断为乙型肝炎肝硬化上消化道出血患者的临床资料、实验室数据及随访资料。根据纳入排除标准确定最终入组患者。根据使用止血药的不同分为生长抑素组和特利加压素组, 比较两组患者止血药的平均使用时间, 24 h、48 h和72 h停药率, 住院期间再出血率、病死率及不良反应发生率。通过单因素及多因素Logistic回归分析影响止血效果的独立有利因素。结果 本研究共纳入181例乙型肝炎肝硬化食管胃静脉曲张出血患者, 其中生长抑素组98例, 特利加压素组83例。特利加压素组患者的止血药使用时间显著短于生长抑素组[(62.01 ± 4.12) h vs (116.60 ± 4.75) h], 差异有统计学意义($t = 8.514, P < 0.001$)。生长抑素组和特利加压素组患者24 h内止血药停药率[3.1% (3/98) vs 9.6% (8/83)]差异无统计学意义($\chi^2 = 3.406, P = 0.065$), 特利加压素组患者48 h内停药率[48.2% (40/83) vs 7.1% (7/98)]和72 h内停药率[74.7% (62/83) vs 14.3% (14/98)]均显著高于生长抑素组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 39.392, P < 0.001$; $\chi^2 = 67.335, P < 0.001$)。生长抑素组与特利加压素组患者住院期间病死率[11.2% (11/98) vs 3.6% (3/83)]和住院期间再出血率[11.2% (11/98) vs 6.0% (5/83)]差异无统计学意义($\chi^2 = 3.647, P = 0.056$; $\chi^2 = 1.508, P = 0.219$)。多因素Logistic回归分析表明特利加压素为影响72 h内止血效率的独立有利因素($OR = 18.666, 95\%CI: 8.214 \sim 42.419, P < 0.001$)。特利加压素组患者腹泻[9.6% (8/83) vs 1.0% (1/98)]、腹痛[8.4% (7/83) vs 1.0% (1/98)]发生率显著高于生长抑素, 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.358, P = 0.021$; $\chi^2 = 4.223, P = 0.040$), 而血压升高[3.6% (3/83) vs 0.0% (0/98)]、顽固性低钠血症[2.4% (2/83) vs 0.0% (0/98)]及严重窦性心动过缓[1.2% (1/83) vs 0.0% (0/98)]发生率的差异无统计学意义(P 值分别为0.095、0.209、0.459)。结论 特利加压素在止血方面具有明显优势, 可作为乙型肝炎肝硬化EVB的一线治疗药物, 有助于缩短临床住院时间, 提高生存率, 改善预后。

关键词: 特利加压素; 肝硬化; 食管胃静脉曲张出血; 预后

Effects of somatostatin and terlipressin on hemostasis and short-term prognosis of hepatitis B related cirrhosis patients with esophagogastric varices bleeding

Wang Jingjing, Ji Dong, Wang Chunyan, Li Zhongbin, Chen Guofeng (Second Liver Cirrhosis Diagnosis and Treatment Center, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China)

Abstract: **Objective** To analyze the effects of somatostatin and terlipressin on hemostasis and short-term prognosis of hepatitis B related cirrhosis patients with esophagogastric varices bleeding (EVB). **Methods** The clinical data, laboratory data and follow-up data of patients diagnosed as hepatitis B related cirrhosis with EVB during hospitalization in the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital from January 2014 to March 2017 were collected in this retrospective cohort study. Final admission were based on the inclusion and exclusion criteria. According to the different hemostatic drugs, the patients were divided into somatostatin

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2020.01.003

基金项目: 首都临床特色应用研究特色课题(Z181100001718034); 菊梅肝胆病防治能力建设专项基金重点项目(2018JM1260120-003); 北京市自然科学基金上项目(7122177); 国家自然科学基金面上项目(81371799)

通讯作者: 陈国凤 E-mail: guofengchen302@163.com

group and terlipressin group. The average medication duration of hemostatic drugs, 24 h, 48 h and 72 h withdrawal rate, rebleeding rate, mortality and incidence of adverse reactions during hospitalization were retrospectively analyzed and compared. Univariate and multivariate Logistic regression analysis were used to analyze the independent factors affecting hemostasis. **Results** A total of 181 hepatitis B related cirrhosis patients with EVB were enrolled, there were 98 cases in somatostatin group and 83 cases in terlipressin group. The medication duration of patients in terlipressin group was significantly shorter than that in somatostatin group [(62.01 ± 4.12) h vs (116.60 ± 4.75) h], the difference was statistically significant ($t = 8.514$, $P < 0.001$). There was no significant difference on withdrawal rate of hemostatic drugs at 24 h of patients in somatostatin group and terlipressin group [3.1% (3/98) vs 9.6% (8/83), $\chi^2 = 3.406$, $P = 0.065$]. The withdrawal rate of hemostatic drugs in terlipressin group were significantly higher than those in somatostatin group at 48 h [48.2% (40/83) vs 7.1% (7/98)] and 72 h [74.7% (62/83) vs 14.3% (14/98)], the differences were statistically significant ($\chi^2 = 39.392$, $P < 0.001$; $\chi^2 = 67.335$, $P < 0.001$). There were no statistically significant differences of mortality [11.2% (11/98) vs 3.6% (3/83)] and rebleeding rate [11.2% (11/98) vs 6.0% (5/83)] of patients in somatostatin group and terlipressin group ($\chi^2 = 3.647$, $P = 0.056$; $\chi^2 = 1.508$, $P = 0.219$). Multivariate Logistic regression analysis showed that terlipressin was an independent favorable factor affecting hemostasis efficiency within 72 hours ($OR = 18.666$, 95%CI: 8.214~42.419, $P < 0.001$). The incidence of diarrhea [9.6% (8/83) vs 1.0% (1/98)] and abdominal pain [8.4% (7/83) vs 1.0% (1/98)] in terlipressin group were higher than those in somatostatin group, and the differences were statistically significant ($\chi^2 = 5.358$, $P = 0.021$; $\chi^2 = 4.223$, $P = 0.040$). The incidence of hypertension [3.6% (3/83) vs 0.0% (0/98)], persistent hyponatremia [2.4% (2/83) vs 0.0% (0/98)] and severe sinus bradycardia [1.2% (1/83) vs 0.0% (0/98)] of patients in somatostatin group and terlipressin group had no statistical difference ($P = 0.095$, 0.209, 0.459). **Conclusions** Terlipressin has obvious advantages in hemostasis and can be used as a first-line choice for EVB of hepatitis B related cirrhosis, which can decrease the clinical hospitalization time, improve the survival rate and the prognosis.

Key words: Terlipressin; Liver cirrhosis; Esophagogastric varices bleeding; Prognosis

食管胃静脉曲张出血(esophagogastric variceal bleeding, EVB)是肝硬化门脉高压症的主要并发症,是肝病科常见的急重症,病情凶险,致死率高,是肝硬化失代偿患者主要死亡原因,30%~50%肝硬化门脉高压患者会发生静脉曲张破裂出血,1年内病死率高达20%~70%^[1],6周内病死率仍高达15%~20%^[2]。在怀疑EVB时,药物治疗应作为首选的一线方案^[3]。目前用于控制EVB的两类主要降门脉压药物是特利加压素和生长抑素及其类似物。特利加压素是血管加压素类似物,通过直接作用于肠系膜血管V1受体发挥作用,5 d内控制出血率为67%,在多个指南中均推荐作为一线用药^[3]。而在真实世界中,特利加压素的止血疗效及对预后的影响均优于生长抑素,但目前其临床应用仍未普遍,且特利加压素与生长抑素对EVB的止血疗效及预后的影响尚未十分明确。因此,现通过回顾性队列研究,比较特利加压素与生长抑素对乙型肝炎肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血的止血效果及短期预后,为临床选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 通过电子病历系统收集并分析 2014 年

1月至2017年3月在解放军总医院第五医学中心(原解放军第302医院)诊断为乙型肝炎肝硬化上消化道出血患者的临床资料、实验室数据及随访资料。纳入标准:在入院前24 h内患有呕血和(或)黑便的患者,经胃镜检查符合肝硬化门脉高压EVB的临床诊断标准。出血24 h内进行急诊胃镜检查是诊断EVB的可靠方法,存在以下标准之一即可诊断^[3]:

①内镜下可见曲张静脉活动性出血(渗血、喷血);②在未发现其他部位有出血病灶但有明显静脉曲张的基础上发现有血栓头;③存在食管静脉曲张患者胃内出现新鲜血液,上消化道无任何其他病变,可解释出血。排除标准:①伴有严重的心肺疾病;②肝肾综合征、肾功能不全或肾功能衰竭;③肝细胞癌伴有门脉癌栓;④3级或4级肝性脑病;⑤有门脉高压性胃病、胃窦血管扩张症、糜烂或溃疡(包括静脉曲张性溃疡)等其他来源出血的证据;⑥在当前出血期间已使用血管活性药物如生长抑素、奥曲肽或特利加压素;⑦有经颈静脉肝内门体分流术手术史的患者;⑧存在人类免疫缺陷病毒感染。

1.2 研究方法 采用回顾性队列研究,根据使用的止血药不同将患者分为生长抑素组和特利加压素组,

生长抑素组患者给予生长抑素(天台山制药)治疗,剂量为3 mg,维持12 h;特利加压素组患者给予特利加压素(深圳翰宇药业股份有限公司)治疗,微量泵缓慢泵入,首次剂量为2 mg,其后每4~6 h泵入1 mg;止血后逐渐减量停药,根据患者出血情况酌情给予输血,同时两组患者均予以常规保肝、抑酸及补液等对症及支持治疗,全程监测血压、心率及呼吸等生命体征。

1.3 观察指标 ①严密监测生命体征及尿量,计算患者体重指数(body mass index, BMI);②严密观察大便颜色、性状;③定期检测白细胞(white blood cell, WBC)、红细胞(red blood cell, RBC)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、红细胞比容、血小板(platelet, PLT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, sCRE)及腹水量等相关指标。收集上述入组患者在研究期间的发病情况、相关治疗及疗效。比较两组患者的止血效果(止血药平均使用时间、24 h、48 h、72 h止血药的停药率)、短期预后(住院期间的病死率和再出血率)及分析止血效果的影响因素。

1.4 疗效判定 EVB止血成功:心率、血压恢复,无活动性出血(呕血或便血),大便变黄,血红蛋白稳定或升高。EVB再出血^[3]:出血控制后再次有临床意义的活动性出血事件(呕血、黑便或便血);收缩压降低>20 mmHg(1 mmHg=133.32 Pa)或心率增加>20次/min;在未输血的情况下血红蛋白

下降>30 g/L。

1.5 统计学处理 数据采用SPSS 21.0软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料(年龄、WBC、RBC、HGB、红细胞比容、PLT、TBil、ALT、AST、BUN及sCRE)以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料(BMI)以 $M(p_{25}, p_{75})$ 表示,采用Mann-Whitney U 秩和检验;计数资料(性别、脾切除史、肝衰竭史、腹水、Child-Pugh分级、止血药停药率、住院期间病死率和再出血率、腹泻和腹痛不良反应发生率)以例数和百分数表示,采用 χ^2 检验;血压升高、低钠血症、严重窦性心动过缓等不良反应发生率以例数和百分数表示,采用Fisher确切概率法分析。不同因素对72 h止血效果的影响先采用Logistic回归进行单因素分析,将单因素分析有统计学意义的变量引入Logistic多因素回归分析,计算优势比(odds ratio, OR)。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者纳入排除情况 共收集乙型肝炎肝硬化上消化道出血患者273例,按照纳入和排除标准,剔除92例,包括:肝肾综合征20例,肾功能不全11例,肾功能衰竭5例,原发性肝癌合并门脉癌栓16例,严重心肺功能不全6例,3级或4级肝性脑病2例,非食管胃静脉曲张破裂出血13例,降门脉压药物联合应用(特利加压素联合生长抑素或奥曲肽)19例,最终纳入本研究的患者共181例,其中应用生长抑素组98例,特利加压素组83例,见图1。

2.2 患者的基线资料 两组患者的性别、年龄、BMI、既往史、腹水、Child-Pugh分级及基线生物

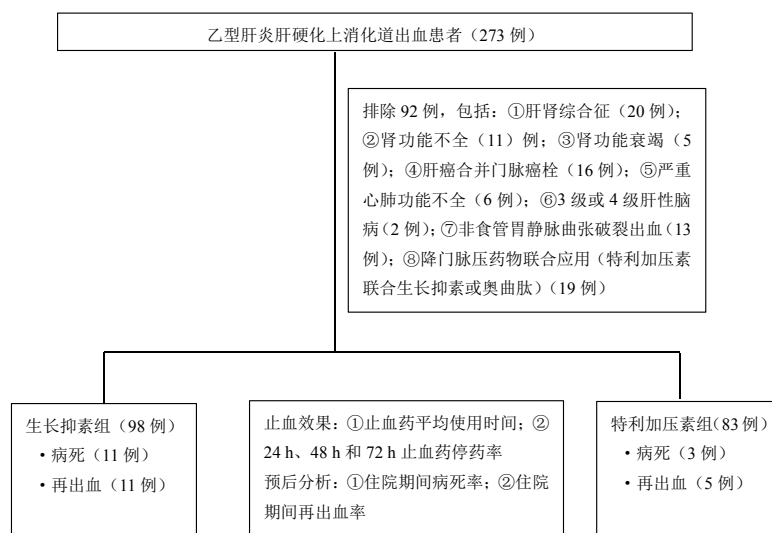


图1 本研究患者的纳入和排除流程图

化学指标等差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 1。

2.3 两组止血效果 特利加压素组患者止血药使用时间显著低于生长抑素组 [(62.01 ± 4.12) h vs (116.60 ± 4.75) h], 差异有统计学意义 ($t = 8.514$, $P < 0.001$), 见图 2。生长抑素组和特利加压素组患者 24 h 内止血药停药率差异无统计学意义 [3.0% vs 9.6%, $\chi^2 = 3.406$, $P = 0.065$], 特利加压素组患者 48 h 内停药率 (48.2% vs 7.1%) 和 72 h 内停药率 (74.7% vs 14.3%) 均显著高于生长抑素组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 39.392$, $P < 0.001$; $\chi^2 = 67.335$, $P < 0.001$), 见表 2。

2.4 两组患者的短期预后 生长抑素组与特利加压素组患者住院期间病死率 (11.2% vs 3.6%) 和住院期间再出血率 (11.2% vs 6.0%) 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.647$, $P = 0.056$; $\chi^2 = 1.508$, $P = 0.219$), 见表 3。

2.5 影响 72 h 内止血效率的单因素与多因素 Logistic 回归分析 定义 72 h 内出血停止为终点事件, 设定单因素分析中变量筛选标准为 $\alpha = 0.2$, 单因素 Logistic 回归分析表明, 特利加压素组 72 h 内的止血效果是生长抑素组的 17.714 倍 ($OR = 17.714$, 95% CI : 8.354 ~ 37.564, $P < 0.001$), BUN 波动组的止血效果是无波动组的 0.967 倍 ($OR = 0.967$, 95% CI : 0.920 ~ 1.017, $P = 0.192$), 服用盐酸普萘洛尔的止血效果是未服用的 2.316 倍 ($OR = 2.316$, 95% CI : 1.187 ~ 4.520, $P = 0.014$), 以上 3 个变量可能是 72 h 内止血效果的影响因素。将以上 3 个变量纳入多因素 Logistic 回归模型, 在调整了 BUN 和盐酸普萘洛尔用药史后, 应用特利加压素的患者 72 h 内止血效果是应用生长抑素患者的 18.666 倍 ($OR = 18.666$, 95% CI : 8.214 ~ 42.419, $P < 0.001$), 推断特利加压素是影响 72 h 内止血效率的独立有利因素。见表 4。

表 1 生长抑素组和特利加压素组乙型肝炎肝硬化食管胃静脉曲张出血患者的基线资料

组别	例数	男性[例 (%)]	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI [$M(p_{25}, p_{75})$, kg/m ²]	既往史[例 (%)]	
					脾切除史	肝衰竭史
生长抑素组	98	75 (76.5)	51.43 ± 11.08	22.018 (21.413, 22.310)	11 (11.2)	7 (7.1)
特利加压素组	83	54 (65.1)	51.14 ± 9.87	22.018 (22.018, 22.018)	5 (6.0)	8 (9.6)
统计量值	-	$\chi^2 = 2.888$	$t = 0.181$	$U = 3984.500$	$\chi^2 = 1.508$	$\chi^2 = 0.368$
P 值	-	0.089	0.86	0.793	0.219	0.544

组别	腹水[例 (%)]			Child-Pugh分级[例 (%)]		
	无	少量	中量	A级	B级	C级
生长抑素组	22 (22.4)	38 (38.8)	38 (38.8)	15 (15.3)	68 (69.4)	15 (15.3)
特利加压素组	19 (22.9)	30 (36.1)	34 (41.0)	16 (19.3)	52 (62.7)	15 (18.1)
统计量值	$\chi^2 = 0.141$			$\chi^2 = 0.929$		
P 值	0.932			0.628		

组别	WBC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	RBC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^{12}/L$)	HGB ($\bar{x} \pm s$, g/L)	红细胞比容 ($\bar{x} \pm s$, %)	PLT ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	TBil ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)
生长抑素组	5.13 ± 3.35	2.60 ± 0.55	72.00 ± 14.65	24.47 ± 12.17	67.30 ± 35.96	31.44 ± 33.89
特利加压素组	4.29 ± 3.42	2.61 ± 0.59	72.40 ± 18.10	22.34 ± 5.00	68.19 ± 45.39	48.35 ± 106.26
统计量值	$t = 1.655$	$t = -0.107$	$t = -0.164$	$t = 1.492$	$t = -0.145$	$t = -1.358$
P 值	0.10	0.92	0.87	0.14	0.89	0.18

组别	ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	AST ($\bar{x} \pm s$, U/L)	BUN ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^3/L$)	sCRE ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^3/L$)
生长抑素组	40.54 ± 51.73	67.71 ± 101.91	10.50 ± 11.60	85.94 ± 68.74
特利加压素组	58.80 ± 202.31	74.30 ± 142.40	8.02 ± 6.21	85.69 ± 51.79
统计量值	$t = -0.831$	$t = -0.345$	$t = 1.716$	$t = 0.027$
P 值	0.41	0.73	0.09	0.98

注: “-”为无相关数据

2.6 不良反应发生率 特利加压素组患者最常见的不良反应为腹泻（9.6%，8/83）、腹痛（8.4%，7/83）及血压升高（3.6%，3/83），少见的不良反应为顽固性低钠血症（2.4%，2/83）和严重窦性心动过缓（1.2%，1/83），而生长抑素组患者腹泻和腹痛发生率均为 1.0%（1/98），未出现血压升高、顽固性低钠血症及严重窦性心动过缓等不良反应。两组患者腹泻、腹痛发生率的差异有统计学意义（ $\chi^2 = 5.358$, $P = 0.021$; $\chi^2 = 4.223$, $P = 0.040$ ），而血压升高、顽固性低钠血症及严重窦性心动过缓发生率的差异无统计学意义（ P 值分别为 0.095、0.209、0.459），见表 5。

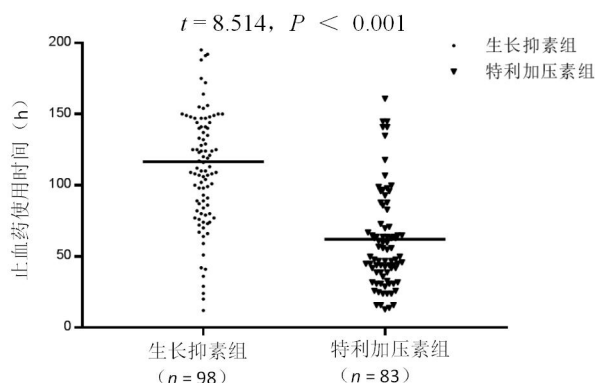


图 2 生长抑素组和特利加压素组乙型肝炎肝硬化食管胃静脉曲张出血患者止血药使用时间

表 2 生长抑素组和特利加压素组乙型肝炎肝硬化食管胃静脉曲张出血患者 24 h、48 h 和 72 h 止血药停药率 [例 (%)]

组别	24 h	48 h	72 h
生长抑素组 (n = 98)	3 (3.1)	7 (7.1)	14 (14.3)
特利加压素组 (n = 83)	8 (9.6)	40 (48.2)	62 (74.7)
χ^2 值	3.406	39.392	67.335
P值	0.065	$P < 0.001$	$P < 0.001$

表 3 生长抑素组和特利加压素组乙型肝炎肝硬化食管胃静脉曲张出血患者住院期间病死率和再出血率 [例 (%)]

组别	病死率	再出血率
生长抑素组 (n = 98)	11 (11.2)	11 (11.2)
特利加压素组 (n = 83)	3 (3.6)	5 (6.0)
χ^2 值	3.647	1.508
P值	0.056	0.219

表 4 乙型肝炎肝硬化食管胃静脉曲张出血患者 72 h 内止血效率独立有利因素的单因素与多因素 Logistic 回归分析

项目	单因素分析		多因素分析	
	未调整OR值 (95% CI)	P值	调整后OR值 (95% CI)	P值
药物种类				
特利加压素	17.714 (8.354~37.564)	< 0.001	18.666 (8.214~42.419)	< 0.001
生长抑素	1		1	-
性别				
女	1.050 (0.541~2.038)	0.885	-	-
男	1		-	
年龄				
< 51 岁	1.081 (0.597~1.955)	0.797	-	-
> 51 岁	1		-	

续表

项目	单因素分析		多因素分析	
	未调整OR值 (95% CI)	P值	调整后OR值 (95% CI)	P值
脾切除史				
有	1.082 (0.384~3.046)	0.881	-	-
无	1		-	-
高血压病史				
有	1.148 (0.451~2.924)	0.772	-	-
无	1		-	-
肝衰竭史				
有	1.189 (0.556~2.540)	0.656	-	-
无	1		-	-
WBC	0.997 (0.913~1.087)	0.938	-	-
RBC	0.954 (0.564~1.612)	0.860	-	-
HGB	0.996 (0.978~1.014)	0.996	-	-
红细胞比容	0.963 (0.912~1.018)	0.963	-	-
PLT	1.004 (0.996~1.011)	0.311	-	-
TBil	1.002 (0.998~1.006)	0.327	-	-
ALT	1.001 (0.998~1.004)	0.414	-	-
AST	1.001 (0.998~1.003)	0.483	-	-
BUN	0.967 (0.920~1.017)	0.192	0.992 (0.943~1.043)	0.753
sCRE	1.001 (0.996~1.006)	0.770	-	-
腹水量				
无	1	0.689	-	-
少量	0.983 (0.411~2.352)	0.969	-	-
中量	1.302 (0.563~3.010)	0.537	-	-
住院期间再出血				
有	0.619 (0.206~1.864)	0.394	-	-
无	1		-	-
使用盐酸普萘洛尔				
有	2.316 (1.187~4.520)	0.014	1.207 (0.498~2.923)	0.677
无	1		1	
内镜下治疗				
无	1	0.942	-	-
硬化剂	1.227 (0.623~2.416)	0.553	-	-
组织胶	0.000 (0.000)	0.999	-	-
硬化剂联合组织胶	1.455 (0.088~24.088)	0.794	-	-

注：单因素 Logistic 回归分析中，设定变量筛选标准为 $\alpha = 0.2$ ，“-”为无相关数据

表 5 生长抑素组和特利加压素组乙型肝炎肝硬化食管胃静脉曲张出血患者不良反应发生率 [例 (%)]

组别	腹泻	腹痛	血压升高	低钠血症	严重窦性心动过缓
生长抑素组 ($n = 98$)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
特利加压素组 ($n = 83$)	8 (9.6)	7 (8.4)	3 (3.6)	2 (2.4)	1 (1.2)
χ^2 值	5.358	4.223	-	-	-
P 值	0.021	0.040	0.095	0.209	0.459

注：“-”为采用 Fisher 检验，无 χ^2 值

3 讨论

目前,肝硬化门脉高压所致静脉曲张破裂出血的血管活性药物以生长抑素及其类似物(奥曲肽)作为降门脉压药物的一线治疗用药,但研究表明该方案仍存在止血率低、再出血风险高及病死率高等问题^[4,5]。特利加压素是人工合成的加压素类似物,是目前唯一被证明具有生存获益且病死率相对降低34%的药物^[5-7],是EVB的一线治疗药物^[7-9]。大多数指南,包括Baveno IV共识,认为特利加压素可用于EVB患者的药物治疗^[1,10,11]。

本研究通过回顾性对照研究证实,对于乙型肝炎肝硬化所致的EVB患者,与生长抑素相比,特利加压素具有用药物时间短、72 h内止血率高的优势,进一步通过单因素和多因素Logistic回归证实,与生长抑素相比,应用特利加压素是EVB患者的独立有利因素,其止血效果是生长抑素的18.666倍。本研究中特利加压素组住院期间病死率和再出血率低于生长抑素组,虽然差异无统计学意义,但趋势是明显存在的,考虑可能与样本量少有关。既往一项荟萃分析表明特利加压素可降低控制出血的失败率,提高生存率,而其他血管活性药物如生长抑素或奥曲肽均未显示可降低病死率^[12]。另有一项荟萃分析表明,与安慰剂相比,使用血管活性药物可降低7 d病死率,改善出血控制,降低输血需求和缩短住院时间^[13]。有研究表明特利加压素可维持肝脏和胸腔内血容量,并改善肝硬化的高动力状态^[14]。与奥曲肽相比,特利加压素的门脉压力降低作用更持久^[15],故特利加压素在EVB中的另一个优点是其已被证明可改善肺血流动力学,而其他血管收缩剂可能导致肺功能恶化^[16,17],本研究结论与先前研究一致。

本研究与其他研究的不同之处在于:①止血指标的选择,既往大部分文献选择的是大便颜色和血红蛋白等指标,而本研究选择的是止血药物的使用时间,该指标是综合临床多个观察指标(生命体征、大便、血红蛋白等)的结果,是可从医嘱中查询具体使用时间的一个客观指标,相对更准确、可靠;②完善了单因素和多因素Logistic回归分析,且影响因素中除了一般资料、生物化学数据及超声结果外,还有治疗相关资料(是否使用盐酸普萘洛尔、是否行内镜治疗),通过Logistic回归更加明确了特利加压素的止血效果,使结果更加严谨、可靠;③有短期随访的结果,本研究对两组患者住院期间的病死率和再出血率进行了统计和分析,进一步完善了特利加压素的作用,证实对于乙型肝炎

肝硬化EVB患者,特利加压素较生长抑素在止血方面具有明显优势,并有可能成为改善预后的潜在药物,可替代生长抑素作为乙型肝炎肝硬化EVB的一线治疗药物,有助于缩短临床住院时间,提高生存率,改善预后。但1991年Walker等^[18]和Feu等^[19]的前瞻性随机对照研究结果表明,特利加压素与生长抑素的止血疗效及对预后的差异无统计学意义,该研究与本研究存在不同:①出血停止定义不同,该研究定义至少观察24 h后无出血征象为止血成功,反之为止血失败,而本研究部分患者在24 h内出血停止;②病因不同:该研究为多病因,而本研究为乙型肝炎肝硬化单病因。2014年的一项多中心、随机、非劣效性试验研究表明,特利加压素、生长抑素和奥曲肽在止血和安全性方面无显著差异^[20]。与本研究的结论不一致可能的原因包括:①该大型研究以止血药连用5 d为治疗终点来观察止血疗效,而本文以患者出血是否停止来确定是否使用止血药,动态观察24 h、48 h和72 h的止血效果,认为在72 h内存在差异,随止血药物剂量的累积和时间的延长,到5 d时可能导致差异不明显;②该大型研究为多病因,且以酒精性肝硬化为主,可能在不同病因的患者群体中结果有一定差异。此外,也有文献报道^[21]特利加压素和生长抑素对肝硬化EVB合并肾功能损伤患者的30 d病死率无影响,且肾功能损伤是EVB患者30 d病死率最重要的风险因素,而本研究则剔除了基础肾功能不全或肾衰竭相关人群。

本研究中特利加压素的总体安全性与其他研究基本一致,常见并发症有腹痛、腹泻及血压升高,顽固性低钠血症和严重窦性心动过缓较少见。虽然特利加压素组不良反应发生率较生长抑素组高,但均未出现致命性不良反应,需辩证地看待这个问题,由于特利加压素存在使大便次数增多的不良反应,有利于尽早观察患者大便性状的变化,及时判断出血是否停止,减少用药时间^[22],还有助于协助临床判断病情变化。本研究中有2例患者出现顽固性低钠血症,这两例患者为住院期间反复出血,且反复使用特利加压素,经减量和停药后血钠逐步回升。另有1例窦性心动过缓患者,心率低于45次/min,考虑也与住院期间频繁出血后长期使用特利加压素有关,减量后恢复。针对以上不良反应,可尽早通过临床表现、生物化学指标及电子胃镜等综合判断出血是否停止,尽量缩短特利加压素的应用时间,从而降低不良反应的发生。本研究也存在一些不足:①诊断方面,鉴于电子胃镜与肝静脉压力梯度的有创性,本研究未通过复查电子胃镜来明确出血是否停止,条件允

许时应该进一步完善肝静脉压力梯度的检测来更精确判断特利加压素和生长抑素对门脉压力的影响;②对短期预后指标的分析中病死与再出血例数少,差异无统计学意义,考虑与样本量少有关;③临床通过综合指标判断出血停止后一般仍会继续应用降门脉压药物24~48 h,针对这个时间有个体差异,对统计止血药物的应用时间有一定影响,仍需更加严格的前瞻性对照研究加以验证;④可完善多种病因所致的EVB来验证此结论,明确是否受病因的影响。

综上,特利加压素对肝硬化EVB的止血疗效显著优于生长抑素,尤其在用药48 h和72 h,且有可能改善短期病死率和再出血率,虽然特利加压素的不良反应发生率较生长抑素高,但可采取措施预防或减轻,故仍需更大样本研究来确认目前的结果。肝硬化EVB患者存在一定程度的肾血流灌注不足,大量研究表明特利加压素可增加肾脏灌注,对急性肾功能损伤和肝肾综合征等均有疗效^[23,24],这也是肝硬化EVB患者选择特利加压素的又一理由。另外,通过无创模型^[25]预测肝硬化静脉曲张患者的预后,包括无创HVPG测定^[26-30]、病死率^[31]和出血风险^[32-34]等,然后比较两种止血药对不同预测模型的影响,从而说明特利加压素是否具有优势,这都是未来的研究方向。总之,对于肝硬化EVB患者,特利加压素是目前的推荐用药,希望本研究能够为临床药物选择提供一定参考,同时也需要更大样本的研究加以验证。

参考文献

- [1] Farooqi JI, Shah HA, Khan AA, et al. Clinical practice guidelines on the management of variceal bleeding[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2016, 26(1): 63-65.
- [2] Fortune B, Garcia-Tsao G. Current management strategies for acute esophageal variceal hemorrhage[J]. Curr Hepatol Rep, 2014, 13(1): 35-42.
- [3] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会消化内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(1): 57-72.
- [4] Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis[J]. Hepatology, 2007, 46(3): 922-938.
- [5] Lo GH. Management of acute esophageal variceal hemorrhage[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2010, 26(2): 55-67.
- [6] Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic review: terlipressin in acute oesophageal variceal haemorrhage[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 17(1): 53-64.
- [7] Abraldes JG, Bosch J. Somatostatin and analogues in portal hypertension[J]. Hepatology, 2002, 35(6): 1305-1312.
- [8] Dell'Era A, de Franchis R, Iannuzzi F. Acute variceal bleeding: pharmacological treatment and primary/secondary prophylaxis[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2008, 22(2): 279-294.
- [9] Chuah YY, Hsu PI, Tsai WL, et al. Short-term vasoactive agent treatment driven by physicians' preference in acute esophageal variceal bleeding in a tertiary center[J]. PeerJ, 2019, 7: e7913.
- [10] de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension[J]. J Hepatol, 2015, 63(3): 743-752.
- [11] Farooqi JI, Jafri SM, Najib-ul-Haq, et al. Management of variceal bleeding: PSG guidelines 2006[J]. J Pak Med Assoc, 2007, 57(10): 505-511.
- [12] Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2003, (1): CD002147.
- [13] Wells M, Chande N, Adams P, et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 35(11): 1267-1278.
- [14] Kalambokis G, Tsiouris S, Tsianos EV, et al. Effects of terlipressin and somatostatin on liver and thorax blood volumes in patients with cirrhosis[J]. Liver Int, 2010, 30(9): 1371-1378.
- [15] Baik SK, Jeong PH, Ji SW, et al. Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison[J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100(3): 631-635.
- [16] Kalambokis GN, Pappas K, Tsianos EV. Terlipressin improves pulmonary pressures in cirrhotic patients with pulmonary hypertension and variceal bleeding or hepatorenal syndrome[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2012, 11(4): 434-437.
- [17] Kalambokis G, Economou M, Paraskevi K, et al. Effects of somatostatin, terlipressin and somatostatin plus terlipressin on portal and systemic hemodynamics and renal sodium excretion in patients with cirrhosis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2005, 20(7): 1075-1081.
- [18] Walker S, Kreichgauer HP, Bode JC. Terlipressin vs. somatostatin in bleeding esophageal varices: a controlled, double-blind study[J]. Hepatology, 1992, 15(6): 1023-1030.
- [19] Feu F, Ruiz del Arbol L, Bañares R, et al. Double-blind randomized controlled trial comparing terlipressin and somatostatin for acute variceal hemorrhage. Variceal Bleeding Study Group[J]. Gastroenterology, 1996, 111(5): 1291-1299.
- [20] Seo YS, Park SY, Kim MY, et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage[J]. Hepatology, 2014, 60(3): 954-963.
- [21] Hung TH, Tsai CC, Tseng CW, et al. No difference in mortality between terlipressin and somatostatin treatments in cirrhotic patients with esophageal variceal bleeding and renal functional impairment[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016, 28(11): 1275-1279.
- [22] Salim A, Malik K, Haq IU, et al. Comparison of 12-Hour with 72-Hour Terlipressin Therapy for Bleeding Esophageal Varices[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2017, 27(6): 334-337.
- [23] Jindal A, Bhadoria AS, Maiwall R, et al. Evaluation of acute kidney injury and its response to terlipressin in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. Liver Int, 2016, 36(1): 59-67.
- [24] Cardoso de Castro LU, Ida KK, Otsuki DA, et al. Vasopressin analog terlipressin attenuates kidney injury in hemorrhagic shock[J]. Trauma Surg Acute Care Open, 2016, 1(1): e000039.
- [25] Moctezuma Velázquez C, Abraldes JG. Non-invasive diagnosis of esophageal varices after Baveno VI[J]. Turk J Gastroenterol, 2017, 28(3): 159-165.

- [26] Zhu YL, Ding H, Fu TT, et al. Portal hypertension in hepatitis B-related cirrhosis: Diagnostic accuracy of liver and spleen stiffness by 2-D shear-wave elastography[J]. Hepatol Res, 2019, 49(5): 540-549.
- [27] Elkrief L, Ronot M, Andrade F, et al. Non-invasive evaluation of portal hypertension using shear-wave elastography: analysis of two algorithms combining liver and spleen stiffness in 191 patients with cirrhosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(5): 621-630.
- [28] Procopet B, Berzigotti A. Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy[J]. Gastroenterol Rep (Oxf), 2017, 5(2): 79-89.
- [29] Berzigotti A. Non-invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography[J]. J Hepatol, 2017, 67(2): 399-411.
- [30] Bolognesi M, Di Pascoli M, Sacerdoti D. Clinical role of non-invasive assessment of portal hypertension[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(1): 1-10.
- [31] Iino C, Shimoyama T, Igarashi T, et al. Usefulness of the Glasgow-Blatchford score to predict 1-week mortality in patients with esophageal variceal bleeding[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2017, 29(5): 547-551.
- [32] Kraja B, Mone I, Akshija I, et al. Predictors of esophageal varices and first variceal bleeding in liver cirrhosis patients[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(26): 4806-4814.
- [33] Calame P, Ronot M, Bouveresse S, et al. Predictive value of CT for first esophageal variceal bleeding in patients with cirrhosis: Value of para-umbilical vein patency[J]. Eur J Radiol, 2017, 87: 45-52.
- [34] Jeong SW, Kim HS, Kim SG, et al. Useful Endoscopic Ultrasonography Parameters and a Predictive Model for the Recurrence of Esophageal Varices and Bleeding after Variceal Ligation[J]. Gut Liver, 2017, 11(6): 843-851.

收稿日期: 2019-04-27

王晶晶, 纪冬, 王春艳, 等. 生长抑素与特利加压素对乙型肝炎肝硬化食管胃静脉曲张出血患者的止血效果及短期预后分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2020, 12(1): 10-18.

• 消息 •

《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》征稿启事

本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)收录, 且拥有国家广播电视总局等多种网上查询路径。

本刊特色栏目:

- (1) 继续教育园地(视频);
- (2) 临床病例荟萃(病例分析、典型图像分析、专家点评)。

本刊的办刊宗旨是:

贯彻党和国家的卫生工作方针政策, 贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针, 反映我国感染病临床和科研工作的重大进展, 促进国内外感染病学学术交流。

欢迎登陆本刊采编系统, 网址为: <http://zhshylcgr.j-ditan.com/>, 欢迎您点击和投稿。您只需简单登陆, 即可免费下载期刊的PDF版文章。

本刊为双月刊, 每期定价28元, 全年定价168元。编辑部常年办理邮购, 邮发代号: 80-729, 欢迎订阅。

通讯地址: 北京市朝阳区京顺东街8号《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》编辑部

邮编: 100015

电话: 010-84322058

传真: 010-84322059